Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case Report Open Access

Carcinom hepatocelular -caz clinic și revizie a literaturii

C. Bradea, Delia Ciobanu, C. Lupașcu, Valeria Batraneac, A. Vasilescu
First Surgical Clinic, St Spiridon Emergency Hospital, Grigore T Popa University of Medicine and Pharmacy Iasi

Abstract. Hepatocellular carcinoma-clinical case and review of the literature C. Bradea, E. Târcoveanu, Delia Ciobanu, C. Lupașcu, Valeria Batraneac, A. Vasilescu First Surgical Clinic ”St. Spiridon” Iasi **Introduction**: Hepatocellular carcinoma is continuously increasing in frequency and surgical resolution. **Material:** The patient, 55 years old, is hospitalized with abdominal pain, weight loss - 5 kg in the last month, inappetence, with hepatitis C virus, with a 35 mm tumor in segment IV b of the liver suggestive of hepatocellular carcinoma on MRI; AFP 247, CEA 2.26, CA19-9 below 2. surgical intervention is performed through laparoscopy but the tumor is not visible, which is why it is resected through bi-subcostal laparotomy, with Ligasure forceps. The evolution was favorable, with the patient being discharged in three days. **Discution:** Hepatocellular carcinoma is the most common tumor of the liver, usually with chronic hepatitis B or C virus, alcoholism or hepatic steatosis. The treatment depends on the size, number and location of the tumors, the presence of cirrhosis or not, the anesthetic and surgical risk, the state of the gate, the presence or absence of metastases. Surgical resection remains the best curative method, with a 5-year survival rate of 75%.

Keywords: hepatocarcinoma, resection

Introducere

Carcinomul hepatocelular (HCC) este cea mai frecventă malignitate hepatică primară, al șaselea cel mai frecvent tip de cancer și a treia cauză de deces cauzat de cancer în țările din Vest (mai mult de un milion de oameni mor anual din cauza HCC). În ultimii 30 de ani, a fost observată o incidență mai mare a HCC în Statele Unite.

Carcinomul hepatocelular apare cel mai adesea la persoanele cu boli hepatice cronice, cum ar fi ciroza cauzată de infecția cu hepatita B sau hepatita C, steatohepatita nealcoolică, consumul de aflatoxine și tutun. Incidența mai mare a HCC la bărbați este legată de rate mai mari ale factorilor de risc asociați.(1)

Prezentăm cazul unui pacient de 54 ani, cunoscut cu Hepatită cu Virus C(HVC) cu litiază veziculară, consumator cronic de alcool și mare fumător.

Se internează cu semne de abdomen acut cu durere în hipocondrul drept și epigastru, mimând o colecistită acută, cu slăbire în greutate de 5 kg în ultima lună, pierderea apetitului. Markerii tumorali sunt : AFP – 247 (0.5-5.5 IU/mL),CEA – 2.26 (0-6.2 ng/ml),CA 19-9 - < 2.00 (0-37 UI/ml). Alte examene de laborator: hemoleucograma, Timp de Protrombina, APTT și INR, glicemia, creatinina, transaminazele, bilirubina si albumina sunt normale.

Examenul CT abdominal evidențiază: nodulul de 30/35 mm din segmentul IV b, hepatic cu o structură neomogenă, cu o captare a substanței de contrast în timp arterial, cu un contur de pseudocapsulă și prezența unor varice perigastrice. Concluzia explorării este: nodul sugestiv de carcinom hepatocelular. (Fig.1).

Corresponding author: Costel Bradea,” Grigore T. Popa”University of Medicine and Pharmacy Iași. E-mail bradeacostel@yahoo.com
Received: October 30, 2022; Accepted November 10, 2022; Published December 30, 2022
Citation: Bradea C., Ciobanu Delia, Lupascu Cr., Batraneac Valeria, Vasilescu A.: Hepatocellular carcinoma-clinical case and review of the literature. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2022; 18(4): 306 - 313, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2022.04.07
Copyright: © 2022V. Bradea C. A. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

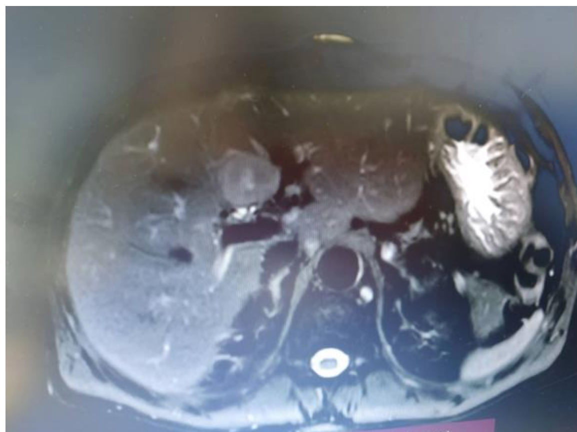


Fig.1-Examen CT abdominal cu substanță de contrast: nodulul de 30/35 mm din segmentul IV b, hepatic cu o structură neomogenă, cu o captare a substanței de contrast în timp arterial, cu pseudocapsulă

Examinare IRMN a abdomenului evidențiază ficat cu dimensiuni la limita superioară a normalului, care prezintă la nivelul segmentului IVb o formațiune nodulară, cu restricție de difuzie, hipercaptant în timp arterial, cu wash-out in timp venos cu dimensiunile de 31/35/31 mm(sugestiv pentru carcinom hepatocelular).Sistem port permeabil, colecist cu un calcul infundibular. Căile biliare intra-și extra-hepatice sunt nedilatate.

Se începe prin abord laparoscopic. Laparoscopie exploratorie (Fig.2) evidențiază o peritonită cronică adezivă care împiedică vizualizarea tumorii. .Urmează conversie prin laparotomie subcostală dreaptă (Fig.2).



Fig.2-Aspect laparoscopic: peritonită cronică fibroadezivă.

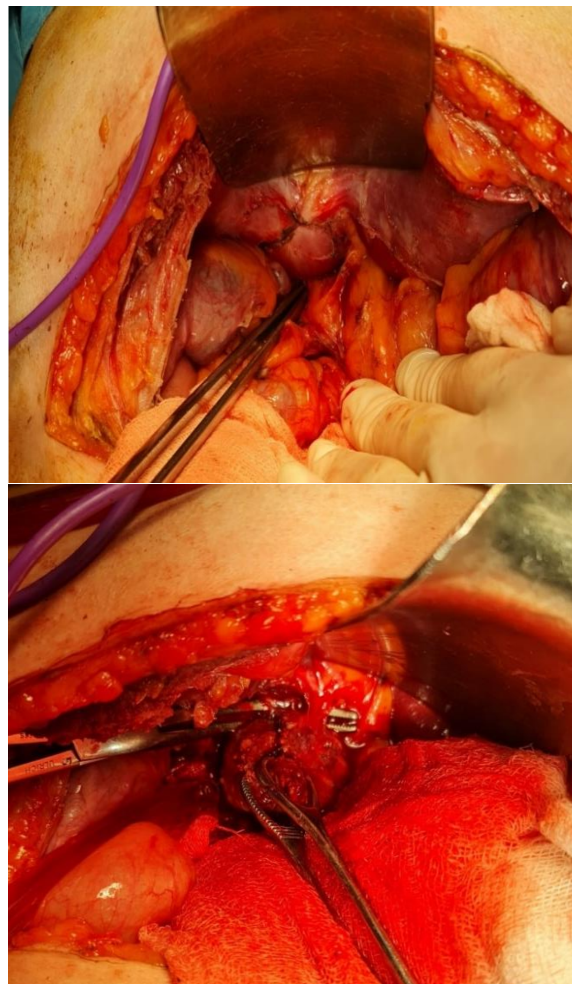


Fig.3-Laparotomie subcostală dreaptă cu evidențierea tumorii și rezecție hepatică atipică cu margini de securitate oncologică

Se disecă și rezecă tumora de pe fața inferioară a segmentului IV hepatic cu pensa Ligasure (Fig.3,4). Se practică colecistectomie retrogradă.

Evoluția postoperatorie a fost simplă,cu externare la 3 zile postoperator.

Examenul anatomopatologic evidențiază un carcinom hepatocelular moderat diferențiat, de tip trabecular, cu nuclei moderat măriți de volum, diagnostic susținut și de imunohistochimie.(T1bG2) (Fig.4,5)

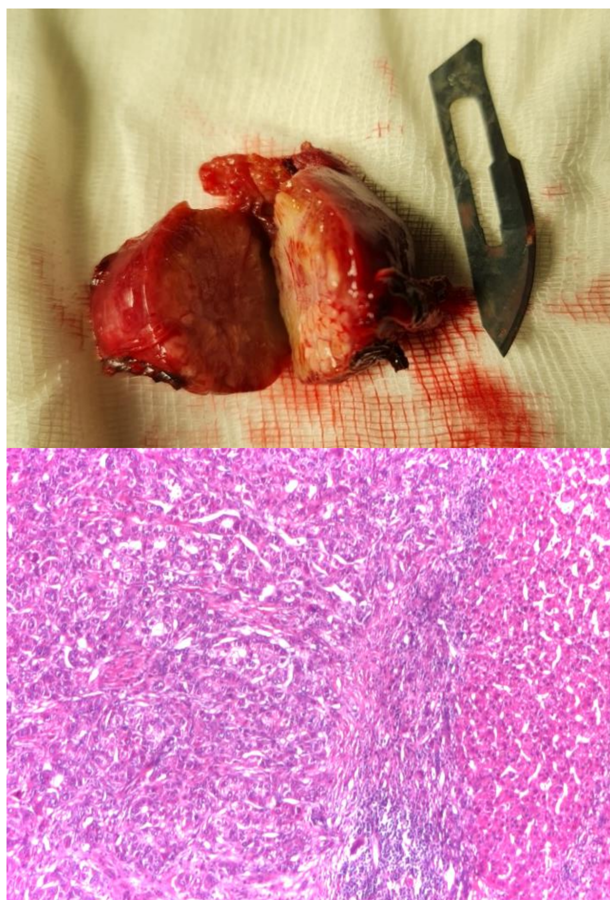


Fig.5-Aspect macroscopic al tumorii pe secțiune Fig. 5. Examenul histopatologic (col HE) hepatocarcinom cu proliferare tumoral trabeculară

Discuții.

Factorii care cresc **riscul** de cancer hepatic primar includ: infecția cronică cu HBV sau HCV., ciroza hepatică (afecțiune progresivă și ireversibilă provoacă țesut cicatricial), boli hepatice moştenite (hemocromatoză și boala Wilson), diabetul zaharat, boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD)(manifestarea hepatică a sindromului metabolic care se bazează pe obezitate și rezistență la insulină), expunerea la aflatoxine. Aflatoxinele sunt toxine produse de mucegaiurile care cresc pe culturile care sunt stocate prost. Culturile, cum ar fi cerealele și nucile, pot fi contaminate cu aflatoxine, care pot ajunge în alimentele făcute din aceste produse. Consumul excesiv de alcool este un factor de risc: consumul mai mult de o cantitate moderată de alcool (60 ml) zilnic timp de 5 ani.(2)

Portretul robot este: bărbat, în vârstă de 50 de ani, cu HBV și HCV, durere vagă în cadranul abdominal superior drept, hepatomegalie, scădere ponderală, pierderea poftei de mâncare, greață și vărsături, slăbiciune generală și oboseală, balonare abdominală, semne de ciroză compensată, semne de HCC rupt și sindrom paraneoplazic (hipercolesterolemie, hipercalcemie, hipoglicemie și eritrocitoză).(3)

Diagnosticul se bazează pe Teste de sânge-AFP (sensibilitate > 50% pentru tumori > 3 cm) și Teste imagistice-US, CT și RMN, biopsia hepatică. Tumorile peste 2 cm și AFP > 400 nu necesită confirmare histologică conform ghidurilor Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL); Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) afirmă că o tumoră peste 1 cm pe ecografie ar trebui reexaminată de două ori pe an.

Tomografia computerizată sau RMN-ul cu contrast dinamic permit suspectarea HCC; Conform ghidurilor Asociației Asia Pacific pentru Studiul Ficatului 2010, fiecare leziune nodulară cu caracteristici vasculare atipice ar trebui supusă investigațiilor imagistice suplimentare. cum ar fi ultrasonografia endoscopică (EUS), angiografie și ultrasonografie cu contrast (CEUS). Imagistica ponderată prin difuzie (DWI) prin studiul compoziției moleculare a apei este deosebit de utilă ca instrument de screening inițial, deoarece aproape 70%-95% dintre HCC pot apărea hiperintense (4,5)

Prognosticul pacienților cu HCC nu este asociat doar cu stadiul bolii, ci depinde și de funcția hepatică de bază, precum și de starea de performanță a fiecărui pacient (Criteriile Barcelona, Child-Pugh, Scorul MELD si TNM).(6,7,8)(Tabelele I-IV)

Gradul tumorii s-a dovedit a fi de o semnificație prognostică slabă în ceea ce privește evoluția clinică și supraviețuirea, spre deosebire de dimensiunea tumorii care constituie un factor

de prognostic major, cu un prognostic foarte bun pentru HCC de dimensiuni mici. HCC precoce și HCC progresiv reprezintă tumori în diferite stadii de dezvoltare, care diferă ca morfologie, prognostic și tratament. HCC precoce este o tumoră mică (mai puțin de 2 cm), cu margini slab definite și histologie bine diferențiată care poate fi ca carcinom in situ sau carcinom microinvaziv.

Tabel I-Criteriile Barcelona de stadializare a HCC (După D. Dimitrulis (1)

Table 1 Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification

Tumor status				
Stage	PST	Tumor stage	Okuda Stage	Liver function studies
Stage A: early HCC				
A1	0	Single	I	No portal hypertension
A2	0	Single	I	Portal hypertension and normal bilirubin
A3	0	Single	I	Portal hypertension and abnormal bilirubin
A4	0	3 tumors < 3 cm	I - II	Child-Pugh A-B
Stage B: idermediate HCC	0	Large multinodular	I - II	Child-Pugh A-B
Stage C: advanced HCC	1-2[1]	Vascular invasion or extrahepatic spread	I - II	Child-Pugh A-B
Stage D: end-stage HCC	3-4[2]	Any	III	Child-Pugh C

[1]Stage C, at least one criteria: PST1-2 or vascular invasion/extrahepatic spread; [2]Stage D, at least one criteria: PST3-4 or Okuda Stage III/Child-Pugh C. PST: Performance status; Stage A and B, all criteria should be fulfilled.

Tabel II-Scorul Child-Pugh (După Dimitroulis (1)

Table 2 Child-Turcotte-Pugh score

Measurements	Score		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild	Moderate
Ascites	None	Slight	Moderate
Serum Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	> 3
Serum Albumin (mg/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
PT (seconds prolonged)	< 4	4-6	> 6

Stage A: 5-6 points; Stage B: 7-9 points; Stage C: 10-15 points.

Tabel III-Scorul MELD(După Beggins(7)

Table 3 Model for end-stage liver disease, United Network for Organ Sharing modification

MELD Score = 9.57 × ln (Serum Creatinine in mg/dL)
+ 3.78 × ln (Serum Bilirubin in mg/dL)
+ 11.2 × ln (INR) + 6.43

MELD: Model for end-stage liver disease.

Tabel IV-Clasificarea TNM a HCC(După Edge(8)

Table 4 American Joint Committee on Cancer TNM Staging for Liver Tumors (7th edition, 2010)

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Solitary tumor without vascular invasion
T2	Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors, none more than 5 cm
T3a	Multiple tumors more than 5 cm
T3b	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or the hepatic vein
T4	Tumors with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
Distal Metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Anatomie patologică(9)

Aspectul macroscopic al HCC depinde de dimensiunea tumorii și de prezența sau absența cirozei în ficatul de fond. Majoritatea HCC mai mari prezintă un model nodular, fie unifocal, fie multifocal. În ficatul cu ciroză se formează adesea o pseudo-capsulă fibroasă, în timp ce în ficatul necirotic HCC tinde să fie neîncapsulat.

HCC bine și moderat diferențiat prezintă un model de creștere trabecular (asemănător plăcii) ca în cazul prezentat, cu o capilarizare sinusoidală exprimată de celulele endoteliale pozitive CD34. Raritatea fibrelor reticulare este o altă caracteristică microscopică, în timp ce canaliculele biliare sunt, de asemenea, formate și pot fi descrise prin antigenul carcinoembrionar policlonal și expresia CD10.

Carcinomul fibrolamelar constituie un tip special de HCC care apare la copii și adulți tineri care are un prognostic mai bun decât HCC atunci când apare în ficatul cirotic, dar similar cu HCC în ficatul non-cirotic.

HCC cu caracteristici de celule stem a fost stabilit pe baza acumulării de dovezi care indică faptul că un subiect cu HCC adult are rată de supraviețuire mai slabă.

Diagnostic diferential(11) se face între:

- HCC bine diferențiat și leziunile hepatocelulare benigne, cum ar fi noduli regenerativi, noduli displazici, adenomul hepatocelular și hiperplazia nodulară focală;
- între HCC slab diferențiat și colangiocarcinom sau cancere metastatice.

Markeri imunohistochimici sunt utili: HepPar1, albumină, fibrinogen, a1-antitripsină, alfa-fetoproteină și glipican-3 (GPC3). GPC3 pare a fi markerul mai potrivit în tumorile slab diferențiate. Supraexpresia desgamma - carboxiprotrombinei, GPC3, proteina de șoc termic (HSP70) și glutamin sintetaza înclină spre malignitate în diagnosticul diferențial al nodulilor hepatocelulari.

Tratament(12)

Atunci când este fezabil, rezecția completă a HCC este tratamentul de elecție pentru o singură tumoră cu ciroză Child A bine compensată. Supraviețuirea la 5 ani este de 50%, iar rata de recurență la 5 ani este de aproximativ 70%. Tratamentul depinde de mărimea și localizarea, stadiul HCC, starea de performanță și abilitățile fizice ale pacienților, resursele disponibile și nivelul de expertiză a practicianului.

Sediul și dimensiunea leziunii, invazia vasculară, precum și boala multifocală trebuie estimate preoperator. Rezecția anatomică ar trebui să fie de primă intenție în fiecare caz.

Intervenția chirurgicală pentru îndepărtarea tumorii și a unei margini de țesut sănătos care îl înconjoară poate fi o opțiune pentru persoanele cu cancer hepatic în stadiu incipient, care au o funcție hepatică normală. Și transplantul hepatic oferă rezultate foarte bune. Cele mai frecvent utilizate tehnici pentru rezecția ficatului (13,15) sunt abordarea anterioară pentru a evita mobilizarea ficatului și ruperea tumorilor hepatice mari, manevra Pringle, manevra de ajustare atentă a presiunii venoase centrale pentru reducerea pierderilor de sânge perioperator.

Raportul viitor rest hepatic (FLR)/volum hepatic total (TLV) ar trebui să fie mai mare de 20%-25% la pacienții cu funcții hepatice normale (fără ciroză) și mai mult de 50% la pacienții cu ciroză Child Pugh A, care este PLT sunt mai mari de 100.000/mm3.

Dacă raportul FLR/TLV este sub valorile recomandate, trebuie luată în considerare embolizarea venei portă (PVE) preoperatorie pentru a avea un rest hepatic fezabil postoperator, capabil să actualizeze nevoile metabolice ale pacientului +/- TACE (trans-arterial), chimio embolizare.

Hepatectomia în etape este propusă pentru HCC cu afectare hepatică bilobară. Această tehnică asigură o funcție hepatică adecvată, precum și rezecția R0.

Asocierea partiției hepatice și a ligaturii venei porte în hepatectomia în etape (ALPPS) accelerează hipertrofia restului hepatic prin ligatura venei porte drepte și divizarea in situ a suprafeței de secțiune destinată până la vena cavă

inferioară. A doua etapă a procedurii este executată câteva zile mai târziu cu un volum adecvat de FLR pentru o hepatectomie sigură și fezabilă.

La pacienții cu boală hepatică avansată (boală multifocală, funcție hepatică inadecvată, invazie vasculară majoră, o tumoare unică cu metastaze intrahepatice multiple, lipsă de suficient parenchim hepatic sănătos pentru a supraviețui), beneficiul rezecției este vag și trebuie cântărit în raport cu riscul insuficienței hepatice și a complicațiilor sistemice postoperatorii .

Transplantul hepatic (LT) este tratamentul ideal pentru HCC, mai ales în prezența bolii hepatice de bază, deoarece elimină tumora și vindecă ficatul cirotic de bază care servește ca risc de dezvoltare a HCC. Intervenția chirurgicală pentru a îndepărta întregul ficat și a-l înlocui cu un ficat de la un donator poate fi o opțiune la persoanele cu boală localizată doar hepatic.

Criteriile Milano sunt cel mai semnificativ factor de prognostic al pacienților cu HCC supuși LT.

La pacienții cu sarcină tumorală dincolo de Criteriile Milano, pot fi aplicate alte tratamente pentru a reduce stadiul tumorii pentru a îndeplini criteriile acceptabile pentru LT.

TACE sau ablația cu radiofrecvență (RFA) sunt modalitățile comune utilizate pentru down-staging.

Pacienții cu HCC precoce care nu sunt eligibili pentru rezecție chirurgicală sau transplant hepatic trebuie să fie supuși terapiei ablative locale. Ablație termică se face prin RFA, ablație cu microunde (MWA), termoterapie interstițială indusă de laser.

Injecție percutanată cu alcool (PEI) poate fi folosită în cazurile inoperabile. Sub ghidaj imagistic (US sau CT) PEI este injectat direct pe leziune. PEI folosește etanol 95%, care provoacă necroză tumorală locală. PEI este recomandat pentru leziuni mici (10%-15% din leziunile hepatice), în cazurile în care RFA nu este fezabilă de aplicat din motive tehnice. Pacienții cu o singură tumoră mai mică de 4 cm și ciroză Child - Pugh clasa A au o probabilitate mai mare de supraviețuire pe termen lung după MWA, mai degrabă decât după RFA sau PEI.(16)

Opțiunile terapeutice în HCC avansat sunt limitate din cauza rezistenței carcinomului la chimioterapie.

Terapia sistemică cu doxorubicină sau cisplatină produce rate scăzute de răspuns obiectiv, în timp ce combinațiile de medicamente pot oferi un control mai bun al bolii fără a reuși să îmbunătățească rata de supraviețuire.

În plus, din cauza bolii hepatice cronice și pentru a sublinia disfuncția hepatică, pacienții cu HCC au toleranță limitată la dozele complete de polichimioterapie. S-a dovedit că răspunsul este scăzut și nu este nici un beneficiu de supraviețuire prin chimioterapia citotoxică.(17)

Urmărirea pacienților care au fost tratați cu rezecție chirurgicală sau ablație RFA ar trebui să fie în evaluarea clinică a funcției hepatice și a răspunsului tumoral la terapie, prin studii CT sau RMN la fiecare 3 luni în primii 2 ani. Pacienții cu recurență pe studiile imagistice de urmărire pot fi în continuare candidați pentru terapii curative. Pacienții cu HCC și ciroză în stadiu terminal care sunt tratați cu TACE sau chimioterapie sistemică ar trebui examinați pentru o posibilă disfuncție hepatică, precum și pentru progresia tumorii prin CT sau RMN la fiecare 2 luni.

Evaluarea răspunsului HCC la terapia administrată se bazează pe criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) care includ evaluarea invaziei vasculare, implicarea ganglionilor limfatici, revărsate și leziuni noi. Evaluarea răspunsului ar trebui să se bazeze pe scanări CT sau RMN.

Markerii tumorali serici pot fi de ajutor, dar nu ar trebui utilizați ca singurul determinant pentru decizia de tratament.(18)

CONCLUZII

Doar o mică parte dintre pacienții cu HCC (mai puțin de 20%) au indicație la rezecție sau transplant.

ALPPS este astăzi una dintre principalele inovații în chirurgia hepatică.

În ceea ce privește LT, tratamente precum TACE sau RFA pot fi aplicate tumorilor aflate în stadiul inferior care inițial nu îndeplinesc Criteriile de la Milano.

În plus, o opțiune de tratament convențională care câștigă teren în tratamentul HCC inoperabil este RadioTerapia.

În ceea ce privește Chimioterapia, administrarea de Sorafenib a dat rezultate promițătoare la pacienții cu Child-Pugh clasa B.

Terapia combinată cu Sorafenib plus Doxorubicină pare să îmbunătățească supraviețuirea globală la pacienții cu Child-Pugh A.

Declarația de conflict de interese.

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau nonfinanciare pentru datele și informațiile prezentate în articol. A fost obținut consimțământul informat scris de la pacientă pentru publicarea acestui raport de caz și a imaginilor însoțitoare.

Bibliografie

1. D. Dimitroulis et all. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2017 August, El-Serag HB. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. In Hepatol Res. 2007 Sep;37 Suppl 2:S88-94. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00168.x. PMID: 17877502.

2. Seyda Seydel G, Kucukoglu O, Altinbasv A, Demir OO, Yilmaz S, Akkiz H, Otan E, Sowa JP, Canbay A. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. Ann Hepatol. 2016 Sep-Oct;15(5):662-72. doi: 10.5604/16652681.1212316. PMID: 27493104.

3. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Li CP, Hsiao LT, Lai CR, Chiang JH, Lui WY, Chang FY, Lee SD. Paraneoplastic syndromes in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. Cancer. 1999 Sep 1;86(5):799-804. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<799: aid-cncr15>3.0.co;2-#. PMID: 10463978.

4. Ghanaati H, Alavian SM, Jafarian A, Ebrahimi Daryani N, Nassiri-Toosi M, Jalali AH, Shakiba M. Imaging and Imaging-Guided Interventions in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma (HCC)-Review of Evidence. Iran J Radiol. 2012 Nov;9(4):167-77. doi: 10.5812/iranjradiol.8242. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23407596; PMCID: PMC3569547.

5. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barrau V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. J Hepatol. 2011 Jul;55(1):126-32. doi: 10.1016/j.jhep.2010.10.023. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21145857.

6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001 Sep;35(3):421-30. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00130-1. PMID: 11592607.

7. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology. 2006 May;130(6):1652-60. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.010. PMID: 16697729.

8. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4. PMID: 20180029.

9. Bosman FT.WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010

10. International Consensus Group for Hepatocellular NeoplasiaThe International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology. 2009 Feb;49(2):658-64. doi: 10.1002/hep.22709. Erratum in: Hepatology. 2009 Mar;49(3):1058. PMID: 19177576.

11. Shafizadeh N, Ferrell LD, Kakar S. Utility and limitations of glypican-3 expression for the diagnosis of hepatocellular carcinoma at both ends of the differentiation spectrum. Mod Pathol. 2008 Aug;21(8):1011-8. doi: 10.1038/modpathol.2008.85. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18536657.

12. Bruix J. Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases.

Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005
13. Fan ST, Liu CL. Anterior approach for major right hepatic resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(5):356-61. doi: 10.1007/s00534-005-1000-5. PMID: 16258802.
14. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Ann Surg. 1997 Dec;226(6):704-11; discussion 711-3. doi: 10.1097/00000658-199712000-00007. PMID: 9409569; PMCID: PMC1191142.
15. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg. 2001 Jul;193(1):109-11. doi: 10.1016/s1072-7515(01)00909-7. PMID: 11442247.
16. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2016 May;32(3):339-44. doi: 10.3109/02656736.2015.1127434. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26794414.
17. Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy. J Gastrointest Oncol. 2017 Apr;8(2):256-265. doi: 10.21037/jgo.2016.09.07. PMID: 28480065; PMCID: PMC5401857.
18. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008 May 21;100(10):698-711. doi: 10.1093/jnci/djn134. Epub 2008 May 13. PMID: 18477802.